

## 横紋筋融解症による高ミオグロビン血症により 急性腎不全を呈した悪性症候群の検討

### A study of neuroleptic malignant syndrome complicated with acute renal failure induced by myoglobinemia due to rhabdomyolysis.

上 平 忠 一\*

Uwadaira Chuichi

#### 1. はじめに

今日、精神科の治療の3本柱として薬物療法、作業療法および精神療法が行われているが、私たち精神科医が最も一般的に実施している治療は薬物療法と精神療法である。

1952年最初の分裂病治療薬(抗精神病薬)であるクロールプロマジンが現れ、精神分裂病に対する薬物療法がフェノチアジン系抗精神病薬、ブチロフェノン系抗精神病薬と本格的に開発発展し、現在ではこれら定型抗精神病薬に加えて、リスペリドンを中心とする非定型薬などがある。医療現場ではこれらの抗精神病薬が新旧の世代交代するよりも、それらの使い分けや併用の方向に進んでいるようである。

一方では抗精神病薬は一般に副作用の多い薬物である。にもかかわらず、これらが使用されるのはその臨床的な有用性が副作用に勝るからであり、事実その副作用のほとんどは非常に軽微なもので抗精神病薬の減量や変薬、副作用止めの薬物を追加するなどの処置で消失する。また多くの副作用は抗精神病薬投与初期に強く現れ、持続的な使用で耐性が生じ、現れにくくなる。このような軽微な副作用の代表として眠気および低血圧、口渇、便秘などの自律神経症状が挙げられる。しかし、極めて稀ではあるが、重篤な副作用として悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス

および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(水中毒)などが指摘できる。この中で悪性症候群はその死亡率<sup>28)</sup>が7.6-22%で、生命の危機に瀕することがあるので、その予防と早期発見が重要である。

最近では、悪性症候群<sup>24)</sup>そのものの報告よりもそれに合併する水中毒<sup>10, 11, 20, 21)</sup>や、横紋筋融解症あるいは急性腎不全<sup>14, 17, 21, 23)</sup>などが合併症として注目をされている。

今回、私たちは、フルフェナジンエナンテートデポー剤の筋注により高熱、筋強剛、意識障害、多彩な自律神経症状などを認め典型的な悪性症候群を生じ、横紋筋融解症および急性腎不全を合併したが、血液透析により救命し得た症例を経験したので報告し考察を行った。

#### 2. 症 例

症例は47歳の無職の男性。

診断は精神分裂病と精神発達遅滞(IQ 55)。

家族歴は特記すべきことはない。

既往歴ならびに生活史:長野県の東信地方に同胞3人の第一子として出生した。母親の妊娠中や出産時に異常を認めなかった。生後6ヶ月の時に急性脳炎に罹患した。その頃から精神発達遅滞が認められた。中学生の時にてんかん小発作の治療を数年間受け、てんかん発作は消失した。中学卒業後菓子屋に勤務した。29歳の春に結納を契機に

\*非常勤講師

多弁、多動、攻撃的誇大的となり脱線行為や問題行動を呈し、精神運動性興奮状態を認め千曲荘病院に初回入院となり、2ヶ月後に軽快退院した。31歳の春頃に、再び、不眠、多弁、多動、攻撃性を呈し、精神運動性興奮状態にて同病院に2回目入院に至る。半年後に意欲低下を残して退院した。34歳の夏頃に、再度、躁病性興奮状態が出現し、同病院に3回目入院となった。10ヶ月後に無気力、覇気に欠ける状態で退院した。その後、もとの職場に復帰し、規則正しい外来通院を継続していた。44歳の夏頃に、精神運動性興奮を呈し、4回目の入院となり、2ヶ月後に退院した。この頃に、前の職場を退職した。知能検査(WAIS)は言語性IQ 60、動作性IQ 58で全IQ 55であり、軽度精神発達遅滞である。病前性格は無口でおとなしく、内向的、非社会的である。これまでの向精神薬歴は、クロールプロマジン50-250mg、レボメプロマジン50-150mg、ハロペリドール3-16mg、ブロムペリドール3-6mg、スルピリド150-300mg、ビペリデン5-10mg、プロメタジン50-100mg、エチゾラム1-2mg、ニトラゼパム5-10mg、フェノバルビタール100mgである(数値はいずれも1日量)。

精神神経疾患の負因は否定している。

現病歴：

96年11月初旬(47歳)に、特別な誘因もなく不眠、自殺念慮が出現し、自宅にて包丁を取り出して、「死ぬ」と興奮し、遺書を書いた。同年11月8日に千曲荘病院に5回目の入院となった。入院時所見は「俺を殺すという男の人の声が聞こえる」と訴え、幻聴、妄想気分が認められ、自殺念慮および抑うつ気分を伴う幻覚妄想状態であった。身体的には、身長が161.5cm、体重74.5kgでBMI(body mass index)は28.6で肥満を認め、血圧が112/78mmHg、脈拍は90/分、体温は36.5度である。臨床検査成績は表1に示してあるが、血液一般検査で赤血球452万、ヘモグロビン15.2g/dl、ヘマトクリット45.0%、白血球6000で異常を認めず、血液生化学検査では総蛋白7.5g/dl、GOT 30 IU/l、GPT 31 IU/l、LDH 313 IU/l、 $\lambda$ GTP 21 IU/l、CPK 386 IU/l、ALP 59 IU/l、総コレステロール211mg/dl、BUN 15.3mg/dl、クレアチニン1.0mg/dl、尿酸5.4mg/dl、血

糖114mg/dl、CRP 0.4mg/dlであり、血清CPK値の軽度上昇を認める以外異常がなかった。

尿検査は正常である。

入院前日に、アナテンゾールデポー剤25mgの筋注を初めて施行している。

入院後の経過(図1)：

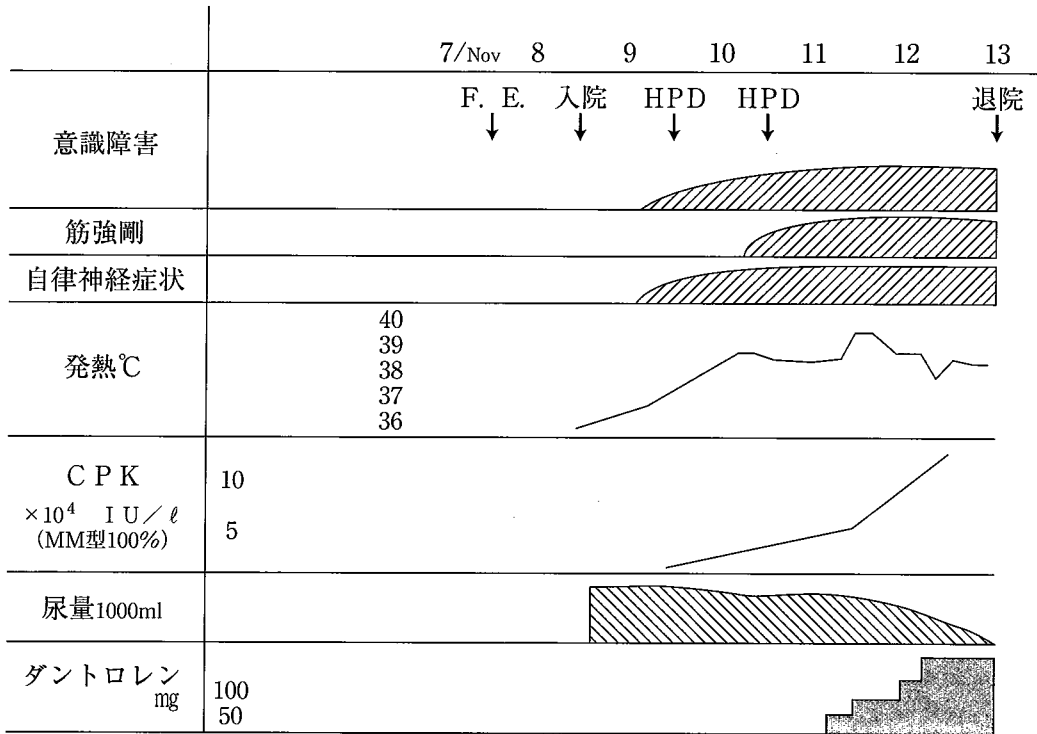
入院時処方は1日量で、クロールプロマジン200mg、ブロムペリドール12mg、ビペリデン2mg、プロチアデン50mgが朝・夕2回で投与され、就寝前薬として、ベゲタミンA1錠とニトラゼパム5mgが与えられ、中等度量の服薬である。

入院2日目の9日は前日不眠にて、ニトラゼパム10mgが追加投与される。自殺念慮を強く訴え、昼食・夕食を拒絶し、亜昏迷状態を呈する。その夜、まったく疎通がつかず、拒薬が強く、ハロペリドール10mgを筋注する。この頃に、発汗および頻脈(102/分)が認められた。

入院3日目の10日は前日不眠にて、一睡もしない。同日午前11時頃、38.7℃に体温が急上昇し、その後38℃台の発熱が続き、午後になると、時々体に力を入れる行為が見られた。昼食後眠気が強いが、自力で夕食を全量摂取する。ハロペリドール10mgの筋注を施行する。

入院4日目の11日の午前1時40分頃に起き出して、病室のドアの取っ手をいじりまわしたり、徘徊し、不眠が続く。同日は拒絶を伴う昏迷状態が持続する。身体的には、発汗、頻脈、著明な筋強剛(とくに上肢)が認められ、体温が39.6℃にさらに上昇した。この時の臨床検査結果は表1に示すように、血液一般検査では白血球が15000、赤血球523万、ヘモグロビン18.0g/dl、ヘマトクリット52%で、白血球增多症と脱水状態が認められた。生化学検査結果はBUN(血中尿素窒素、基準値7-23mg/dl)54.1mg/dl、クレアチン(基準値0.5-1.2mg/dl)4.2mg/dl、CPK(クレアチニン磷酸酵素、基準値32-210 IU/l)50,125 IU/l(MM型100%)、ミオグロビン(基準値61 $\eta$ g/ml以下)192000 $\eta$ g/mlと顕著な異常高値を示した。尿は赤褐色で、尿蛋白2+、潜血反応3+、尿沈渣では多数の赤血球円柱のほか尿細管上皮細胞を認めた。さらに、尿中ミオグロビン(基準値10 $\eta$ g/ml以下)が158000 $\eta$ g/mlと著しい高値を示した。

図1 臨床経過



F. E. : フルフェナジンエナンテート  
HPD : ハロペリドール

以上の所見から、横紋筋融解による高ミオグロビン血症による急性腎不全を呈した悪性症候群と診断して、抗精神病薬の中止、プロモクリプチン7.5mgを経口投与し、ダントロレン40mgの静脈注射を施行し、大量の点滴療法(2000-2500ml)を継続した。1日尿量は1000ml、血圧は180/110mmHgであった。

入院5日目の12日は、合計160mgのダントロレンを静脈注射するものの、高熱と筋強剛、意識障害、自律神経症状が継続し、同時に尿量が減少したために合計380mgのラシックスを静脈注射したものの、尿量が95mlと乏尿を呈した。腎機能障害が増悪し、BUNが82.4mg/dl、クレアチニン8.3mg/dlと急速に上昇し、血清電解質の結果はKが5.6mEq/lを示し、骨格筋から遊離したKによる高カリウム血症が認められ、同時に障害された筋組織にCaが沈着するための低カルシウム血症、高磷血症が認められた。さらにCPKが105,300IU/lと極端な異常高値を認め、急性腎不

全の治療のために、人工透析の施設のある総合病院に同日転院となった。

転院後の経過:

転院後の経過は図2に示した。それによると、合計11回の人工透析により、生命の危機を脱することが出来た。臨床経過は高熱、筋強剛、意識障害、自律神経症状などの悪性症候群がダントロレンの静脈注射ならびにプロモクリプチンの経口投与などの処置により転院後1週間で改善したが、この頃に褥瘡が仙骨部に10日間程度出現した。2週間後に高ミオグロビン血症が軽快し、その頃から、腎不全も多尿期に移行し軽快した。1ヶ月後に後遺症状も認めずに回復した。同時に、本来の精神症状も改善した。

### 3. 考察

現在の精神科治療では薬物療法が主要な治療方法<sup>2, 18)</sup>であり、その療法に熟知することは必須であるが、薬物の副作用<sup>4, 9)</sup>についても十分な知識

表1 臨床検査成績

基準値	入院日	11月11日	転院日
血液検査			
白血球 (4000-8000)	6000	15000	16600
赤血球 (440-550) ×10 <sup>4</sup>	452	523	435
ヘモグロビン (14-18) g/dl	15.2	18.0	14.2
ヘマトクリット (38-51) %	45.0	52.0	42.9
血小板 (130-350) ×10 <sup>3</sup>	194	210	132
血液生化学検査			
GOT (8-40) IU/l	30		905
GPT (5-35) IU/l	31		341
ALP (100-280) IU/l	59		59
γGTP (50以下) IU/l	21		
LDH (100-380) IU/l	313		4036
CPK (32-210) IU/l	386	50125	105300
TCho (140-220) mg/dl	211		177
総蛋白 (6.7-8.3) g/dl	7.5		6.6
BUN (7-23) mg/dl	15.3	54.1	82.4
クレチニン (0.5-1.2) mg/dl	1.0	4.2	8.3
尿酸 (3.0-7.5) mg/dl	5.4		9.0
CRP (0.4以下) mg/dl	0.4		
空腹時血糖 (60-110) mg/dl	114		141
ミオグロビン (61以下 ηg/ml)		192000	
Na (135-147mEq/l)			141
Cl (98-108mEq/l)			106
K (3.5-5.0mEq/l)			5.6
Ca (8.5-10.5mg/dl)			6.0
P (2.5-4.5 mg/dl)			6.1
尿検査			
蛋白	-	++	+++
糖	-	-	++
ウロビリノーゲン	+	±	±
潜血	-	+++	+++
ミオグロビン (10以下 ηg/ml)		158000	

を持たなくてはならない。表2に表したように、薬物の投与の初期に出現する副作用と長期投与後に出現するものに大別<sup>25, 26)</sup>できる。

これら薬物による重篤な副作用のひとつとして悪性症候群があり、1965年にDelayによって初めて報告されたが、とくに80年代に入り多くの臨床研究が報告され、関心が急速に高まった。

#### 1. 本症例のまとめと悪性症候群について

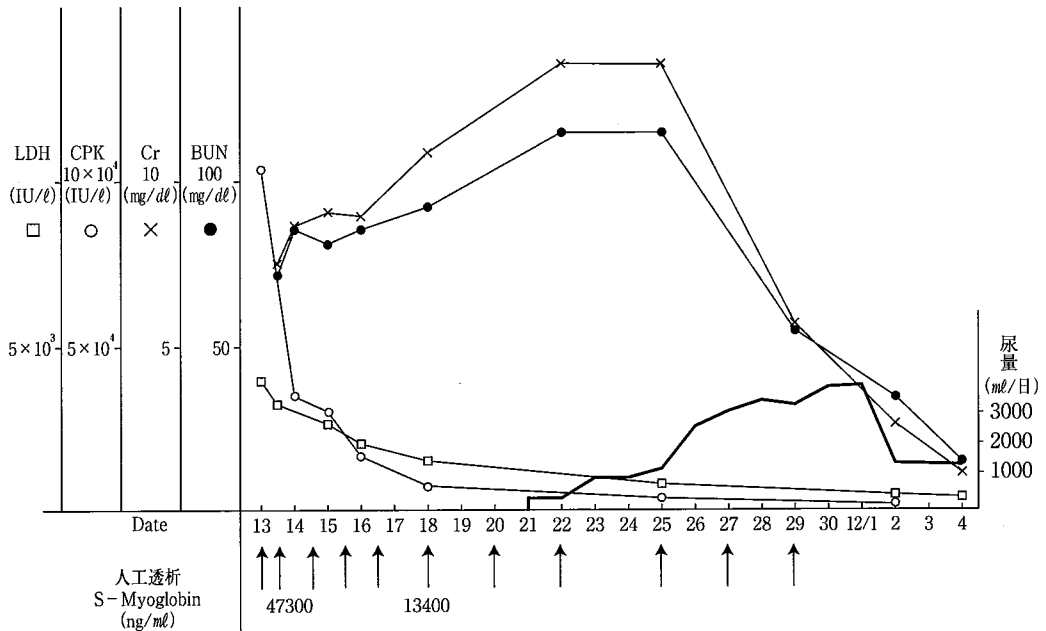
本症例は精神分裂病に軽度精神発達遅滞を合併し29歳時に多弁、多動となり精神運動性興奮状態を呈し脱線行為および問題行動を生じ曲荘病院に第1回目入院となり短期間で軽快退院した。そ

の後、同様に精神運動性興奮状態あるいは躁病性興奮状態が出現し、31歳時、34歳時、44歳時に合計4回の入退院を繰り返している。

今回の入院の原因となった精神症状は数日前から出現した自殺念慮ならびに抑うつ気分を伴う幻覚妄想状態であった。入院時の身体症状は栄養状態も良好で、血液一般検査で脱水所見もなくCPKの軽度上昇を除けば肝機能や腎機能にも異常を認めなかった。

入院後の経過は、頑固な不眠が退院時まで継続していた。入院2日目に亜昏迷状態を呈し、拒絶が強く食事を摂取しなかった。その夜に疎通がつ

図2 横紋筋融解症により急性腎不全を呈してからの血清 CPK、LDH、クレアチニン、BUN、ミオグロビンの各値、および尿量の推移



かず、拒薬が認められハロペリドール10mgを筋注する。入院3日目の午前中に突然体温が38.7℃に急上昇し、その日の午後になると筋強剛が出現し始めた。入院4日目に高熱が持続し、同時に昏迷状態、発汗、頻脈、著明な筋強剛が認められた。一方、臨床検査結果では、CPKが50,125 IU/lと異常高値を示し、そのアイソザイムはMM型が100%であった。この時点で、悪性症候群の診断が下され、その治療が直ちに開始された。しかし、その後、本症例は横紋筋溶解症ならびに急性腎不全に進展して血液透析の施行のために転院を余儀なくされた。

一般に抗精神病薬による悪性症候群の診断はそれほど容易ではない。悪性症候群の診断基準はLevenson<sup>8)</sup>やCaroff<sup>1)</sup>ら、融ら<sup>22)</sup>、山脇<sup>29)</sup>など多くの報告がある。Levenson<sup>8)</sup>は診断基準として、主徴候として発熱、筋強剛、CPK値の上昇をあげ、副徴候として頻脈、血圧異常、呼吸促迫、意識の変化、発汗、白血球増多症をあげている。Caroff<sup>1)</sup>らの診断基準では抗精神病薬などの使用の既往があることが条件とし、筋強剛と38℃以上の高熱を必須とし、他の関連症状として意識障害、頻脈、頻呼吸あるいは低酸素症、発汗あるい

は流涎、振戦、尿失禁、CPK値の上昇あるいはミオグロビン尿、白血球増多、代謝性アシドーシスをあげている。融ら<sup>22)</sup>は発熱、錐体外路症状、意識障害、自律神経不安定症状と血清CPKの高値を重要な症状と考えている。山脇の診断のポイント<sup>29)</sup>を表3に示したので、ここでは、これらの基準に従って、本報告例を説明してみる。

まず、原因不明の発熱であるが、本例では、急速に38度台の高熱が出現し、解熱剤に反応せず継続した。高熱は悪性症候群に特徴的であり、抗精神病薬によって引き起こされる視床下部と基底核の調節機構の障害のため、内因性の代謝活性と体温の上昇を代償できなくなる結果生じると考えられる。次に、錐体外路症状であるが、上肢に目立つ鉛管様の筋強剛であり、筋強剛は筋の壊死を引き起こす。この2つの臨床症状が悪性症候群の診断に最も重視される。自律神経症状では発汗、頻脈、高血圧、不眠などの多彩な症状が認められた。精神症状では昏迷あるいは意識障害が見られたが、これは拒薬・拒食などの拒絶を伴う緊張病症状のそれに酷似していた。

臨床検査結果では、血清CPKの上昇、白血球増多が認められた。このように、本症例は高熱、

表2 抗精神病薬の副作用

障害の部位	投与初期に出現	長期投与後に出現
中枢神経系	パーキンソンニズム 急性ジストニー アカシジア アキネジア 眠気 精神活動の鈍化	遅発性ジスキネージア 遅発性ジストニー 遅発性アカシジア 多飲症・水中毒 けいれん発作 行動毒性
自律神経系	起立性低血圧 口渇・唾液分泌過多、鼻閉 便秘、尿閉	麻痺性イレウス
皮膚	発疹 光線過敏性	異常色素沈着
眼	霧視 blurred vision	角膜・水晶体の混濁 網膜色素変性症
肝臓	胆汁うっ滞を伴う肝炎	肝機能障害
心・循環系	頻脈 低血圧	心電図異常 (1. 再分極の障害 2. 刺激発生の障害 3. 刺激伝導系の障害)
内分泌系		性欲低下、射精障害、勃起障害 肥満 糖尿病 無月経、乳汁分泌 priapism
血液系	白血球減少反応	顆粒球減少症
		知覚変容発作
その他	悪性症候群	
	横紋筋融解症	

筋強剛、意識障害、自律神経症状などの一連の臨床症状が同時期に出現し、血清 CPK が高値という検査所見を随伴し、悪性症候群の診断基準に該当すると考えられる。したがって、本症例の病初期における筋強剛の認められない時期を悪性症候群と診断するには躊躇せざるを得なかった。

しかし、我が国の悪性症候群の実態調査を行った山脇らの大規模な調査<sup>28)</sup>では、典型例919例(55.2%)、不全例747例(44.2%)の悪性症候群の存在が確認され、不全例の比較的多いことが示された。近年悪性症候群の重要性が認識され、早期発見早期治療がクローズアップされ、悪性症候群の不全型や軽症例の存在が指摘されている。つ

まり、原因不明の高熱、筋強剛、意識障害、自律神経機能異常の4症状が完全に揃わなくても、治療者が直感的にでも悪性症候群を疑ったならば、同症候群の不全型あるいは軽症例として対処する意義が指摘されている。そして抗精神病薬が投与されている例に発汗、頻脈などの自律神経症状と共に、嚥下困難や構音障害などの錐体外路障害が出現し、発熱(初期には37度台)がある場合は、軽度であっても悪性症候群の前駆(警告)症状として対処し、まず原因と思われる薬物投与を中止し、必要な検査を行い、対症的な治療から開始した方がよいといわれている。

発症要因について

表3 山脇の診断のポイント

1. 発症と向精神薬に因果関係があることが必須条件 抗精神病薬や抗うつ剤の投与あるいは投与量の増減や種類の変更、 または抗バ剤の投与の中止
2. 原因不明の発熱 明白な感染源のない38度以上の発熱が、連続的に徐々に上昇し、 抗生物質や解熱剤に反応しない
3. 昏迷あるいは意識障害
4. 筋強剛、無言無動、振戦などの錐体外路症状 ときにけいれん発作またはミオクローヌス発作を伴い、 稀に筋強剛のない悪性症候群がある。
5. 自律神経症状 自律神経中枢の障害が関与しているので、発汗・尿閉・頻脈・血圧変動などの 多彩な自律神経症状が出現する。
6. 臨床検査所見 血清 CPK 上昇、白血球増多、 血清 CPK の上昇は臨床症状の重症度とは相関しないが、症状改善に伴って低下する。

発症要因のひとつと考えられる薬物について検討してみる。本症例の入院時処方は1日量で、クロールプロマジン200mg、ブロムペリドール12mg、ビペリデン2mg、プロチアデン50mg、ベグタミンA1錠、ニトラゼパム5mgが投与されていた。入院前の外来処方ハクロールプロマジン50mg、レボメプロマジン50mg、ブロムペリドール3mg、プロメタジン50mgである。このように入院時の抗精神病薬は入院前と比較して、投与量が軽度から中等度に増量している点を除けば、その種類はほぼ同一であり、これらの抗精神病薬が悪性症候群を引き起こした可能性は低いと思われる。確かに市販されているすべての抗精神病薬が悪性症候群の原因となりうると言われてしているし、発症前の抗精神病薬の種類の変更、追加、増量により発症した報告もありこれらの抗精神病薬により悪性症候群が発症した可能性は否定できない。しかしこれまでの多くの報告によれば、悪性症候群に原因となる薬物は incisive な抗精神病薬、つまり抗ドーパミン力価の強い薬物ほど悪性症候群を惹起しやすく、大量に投与する例に多いと言われており、本報告例はこれらのケースに当てはまらなると考える。

これらの薬物以外に悪性症候群を惹起したと考えられる薬物は入院1日前に投与されたフルデカシンエンタートが最も有力な原因物質と指摘できる。ハロペリドールとフルフェナジンは同症候群の発生が多いと報告され、フルフェナジンの筋肉注射を受けている患者では3倍発症の頻度が高いという。フルフェナジンエンタートの能書によればその用法及び用量は通常1回量0.5ml(12.5mg)から1.0ml(25.0mg)を10から20日間隔で筋注または皮下注する。本症例はこれまでにフルデカシンエンタートの筋注を受けたことはなく、今回が初めてであり、フルフェナジンエンタートを1回量25.0mgを筋注している。したがって、フルフェナジンエンタートの筋注は通常量の1回でも悪性症候群の生じる可能性があり、同薬剤の使用には細心の注意が必要である。

次に、悪性症候群を惹起する身体状態について検討する。

身体的な危険因子としては疲弊、脱水、昏迷、低栄養、精神運動興奮、不穏に注意が必要である。入院時の栄養状態とくに脱水状態が悪性症候群の発症の危険性に大きく関与していると言われ

る<sup>2)</sup>。入院時に肥満を認めた本例は血液検査で貧血や脱水が見られず、栄養状態は良好であった。しかし入院後の経過において不眠、昏迷状態や拒食が出現し脱水状態が認められ、さらに昏迷状態の改善のためにハロペリドールの筋注が施行されている。これらの状態や処置が悪性症候群を惹起した身体的ならびに薬物的要因として加重された可能性がある。上平<sup>24)</sup>は分裂病性昏迷状態から無動緘黙状態に進展した症例を報告し、本来の精神病性昏迷を身体的な危険因子として取り出し悪性症候群の無動緘黙状態との鑑別することの重要性を指摘している。

## 2. 横紋筋融解症と急性腎不全と悪性症候群との関連について

本報告例は悪性症候群を生じ、その後に横紋筋融解症による高ミオグロビン血症を呈し急性腎不全に進展するという経過を辿っている。

そこで、横紋筋融解症と悪性症候群との関連について検討してみる。

横紋筋融解症とは、種々の原因により骨格筋繊維が急激かつ大量に崩壊する疾患であり、古くは第一次世界大戦時から外傷に伴うクラッシュシンドロームとして報告されていたが、近年では種々の原因による非外傷性症例の報告も多く見られる。横紋筋融解症は臨床症状（筋の腫脹・疼痛、筋力低下、赤褐色尿）、検査所見（血清 CPK、LDH、血中尿中ミオグロビンの上昇）、画像診断、筋生検などから診断が下される。精神科領域における横紋筋融解症の原因としては薬物服用による自殺企図を含めた意識障害<sup>12, 16, 17)</sup>、悪性症候群、多飲による水中毒<sup>10, 11)</sup>、長時間に及ぶ同一姿勢の保持<sup>13)</sup>、てんかん発作<sup>7)</sup>、薬物依存症<sup>17)</sup>、精神分裂病の昏迷<sup>19)</sup>などが知られている。最近では、抗精神病薬とヒドロキシメチルグルタリル (HMG) -CoA 還元酵素阻害薬による報告<sup>3)</sup>や夏期の外来通院中に悪性症候群を発症し、横紋筋融解症、DIC、急性腎不全を合併した報告<sup>21)</sup>があり、精神分裂病と横紋筋融解症との関連について注目されている。

本報告例では横紋筋融解症が発症したと思われる時期に意識障害下にあり、筋疼痛は訴えず、筋腫脹も明らかではなく、臨床的には赤褐色尿が認められた。検査所見では血清 CPK が骨格筋由来

の分画の上昇を認め、さらに血清ならびに尿中ミオグロビン値がそれぞれ192,000  $\eta$  g/ml、158,000  $\eta$  g/ml と顕著な異常高値を示し、横紋筋融解症の診断が下された。一方、血清 CPK 値上昇は悪性症候群との鑑別が必要となり、横紋筋融解症では筋強剛などの錐体外路症状や発汗などの自律神経症状を欠き、筋の局所的疼痛や腫脹を伴うなどの点で異なる。しかし本例では、錐体外路症状や自律神経症状を随伴している点で悪性症候群を基礎疾患としてそれに横紋筋融解症が合併したものと考えるのが妥当である。

次に横紋筋融解症と急性腎不全の関連について検討する。

本症例は横紋筋融解症に急性腎不全を併発し、血液透析が必要であったが、早期に血液透析を導入し、後遺症状もなく軽快した。急性腎不全に陥る機序は高度のミオグロビン血症および尿症のため腎の糸球体基底膜の通過障害、尿管管壊死が生じることによる。尿素窒素 (60mg/dl 以上) やクレアチニンの上昇 (5 mg/dl 以上)、高カリウム血症 (6-7 mEq/l 以上) および高度のミオグロビン尿を認める場合には早急に人工透析などの対処が必要である。このように横紋筋融解症では致死性である尿毒症が合併しやすい<sup>14, 23)</sup>ため、横紋筋融解症の早期診断とその治療が重要である。

最後に悪性症候群と横紋筋融解症、急性腎不全の関連について検討する。

既に述べたように本報告例の発症過程を詳細に観察すれば、悪性症候群が原因となり臨床症状として横紋筋融解症が発生し、その結果急性腎不全に進展という一定の発症過程が認められた。最初に抗精神病薬のデポー剤による悪性症候群が発症し、次に筋強剛や昏迷による同一姿勢の保持および抗精神病薬の投与、電解質異常などで横紋筋融解症が出現し、その結果、高ミオグロビン血症および尿症による糸球体基底膜の通過障害、急性尿管管壊死、腎血流量の低下により急性腎不全に進行する。

急性腎不全を合併した悪性症候群について報告した岩淵ら<sup>6)</sup>は悪性症候群に急性腎不全を合併する原因として血中および尿中ミオグロビン値および脱水状態を指摘している。それによるとミオグ



ロビン血症が急性腎不全を惹起する要因として  
1) ミオグロビン沈降物による尿細管閉塞、2) 尿細管細胞に対する直接障害、3) ミオグロビンによる腎血流量、糸球体濾過量に対する直接障害の3点が考えられると報告している。

急性腎不全をきたした悪性症候群の筋組織、腎組織を腎生検により検討した報告<sup>15)</sup>によれば、横紋筋融解症において急性尿細管壊死が証明され、ミオグロビン円柱が尿細管を閉塞させ、急性尿細管壊死を起こしたことを指摘している。てんかん発作重積により、横紋筋融解症、急性腎不全、多臓器不全を呈し死亡した剖検例を報告した木俣ら<sup>7)</sup>は剖検により、横紋筋組織の広範な融解、腎尿細管内の多数のミオグロビン円柱、近位尿細管の急性壊死、肝細胞壊死を証明した。

以上述べたように悪性症候群と、横紋筋融解症および急性腎不全の発症関係は把握することが妥当と思われる。ところが最近上述の結論と異なる論文<sup>5, 27)</sup>が報告され事態は必ずしも単純ではなくなった。山田らの報告<sup>27)</sup>によるとリスペリドン投与中に横紋筋融解症が転倒による打撲、強いられた屈曲姿勢、必死のものがき動作などが関与して発症し、引き続き非典型的な悪性症候群を呈した。しかし、この報告では急性腎不全が併発しておらず、また、非典型的な悪性症候群を呈したために、単純な比較は困難であると言える。

一方、これら三者の寛解過程について言及した報告は私たちが調べた限りでは皆無である。したがって、ここでは本報告例を検討する。本例の寛解過程を眺めれば、発症過程と鏡像関係が認められる。まず、ダントロレン静脈注射などにより悪性症候群が回復し、血液透析により次に横紋筋融解症が軽快し、最後の急性腎不全が改善してくるという一定の寛解過程が指摘でき、三者の早期診断および早期治療の意義がある。

#### 4. まとめ

1. フルフェナジンエンアンテートデポー剤の筋肉注射により高熱、筋強剛、意識障害、多彩な自律神経症状などを認め、典型的な悪性症候群を生じ、横紋筋融解症および急性腎不全を合併した症例を報告した。

2. 悪性症候群、横紋筋融解症および急性腎不全

の関連について考察を行い、臨床経過から悪性症候群が発症し、次に横紋筋融解症が続発し、高ミオグロビン血症により急性腎不全に進展し、血液透析の施行の結果良好な転帰を迎えた。一方、三者の寛解過程から、まず悪性症候群が改善し、次に横紋筋融解症、最後に腎不全の回復という経過を示し、発症過程と対比して鏡像関係を指摘した。

3. 薬物療法の中で最も重篤な副作用のひとつである悪性症候群に注意し、横紋筋融解所および急性腎不全の早期診断ならびに早期治療の重要性を強調した。

最後に本症例の治療にあたりご協力をいただいた千曲荘病院橋本進先生、丸子中央病院山田和彦先生、ならびに岡田洋一先生に深謝します。本論文の要旨は第16回信州精神神経学会(松本)において発表した。

(2000. 3. 1 受理)

#### 文献

- 1) Caroff, S. N., Mann, S. C., Yamawaki, S.: 悪性症候群の最新レビュー. 林輝男, 山脇成人訳, 山脇成人編: 悪性症候群. —最近の進歩—. 精神科レビュー No13. ライフ・サイエンス, 東京, pp 5-16, 1994.
- 2) 藤井康男: 分裂病薬物治療. 浅井昌弘, 八木剛平監修; 精神分裂病治療のストラテジー—薬物療法と精神療法の接点を求めて—. 国際医書出版, 東京, pp. 88-123, 1991.
- 3) 服部功, 小野賢一, 松本功ほか: 抗精神病薬と高脂血症剤 (pravastatin) の長期投与が関与したと思われる横紋筋融解症の1例. 精神医学37: 391-395, 1995.
- 4) 原田俊樹: 抗精神病薬の副作用. 大月三郎監修: 抗精神病薬の使い方. 日本アクセル・シュプリンガー出版, 東京, pp. 147-224, 1996.
- 5) 稲月原, 鈴木健司, 稲月まどかほか: 水中毒に引き続いて横紋筋融解症と悪性症候群様エピソードを呈した精神分裂病の1例. 精神医学36: 729-734, 1994.
- 6) 岩淵潔, 天野直二, 横井晋ほか: 急性腎不全を合併した悪性症候群の2臨床例. 精神医学28: 525-534, 1986.
- 7) 木俣正彦, 高畑純一, 馬屋原容子ほか: てんかん発作重積により、横紋筋融解症、急性腎不全、多臓器不全を呈し死亡した1剖検例. 臨床精神医学25: 1375-1379, 1996.
- 8) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142: 1137-1145, 1985.

- 9) 松田源一：抗精神病薬療法の副作用と対策．浅井昌弘、八木剛平監修；精神分裂病治療のストラテジー—薬物療法と精神療法の接点を求めて—．国際医書出版，東京，pp. 182-225, 1991.
- 10) 前田正健，前田潔，嶋田兼一ほか：水中毒にひき続いて悪性症候群様症状、横紋筋融解症を呈した精神分裂病の1症例．臨床精神医学25：227-232, 1996.
- 11) 宮本歩，長尾喜代治，長尾喜一郎ほか：水中毒と横紋筋融解症．精神医学41：263-268, 1999.
- 12) 宮本環，築島健，榊原聡ほか：横紋筋融解症を来した非精神分裂病の4症例．精神医学39：945-951, 1997.
- 13) 宮本美緒，宮岸勉，武井明ほか：長時間の同一姿勢（座位）保持後に横紋筋融解を来した精神分裂病の1例．精神医学38：1223-1225, 1996.
- 14) 宮岡剛，糸賀基，妹尾晴夫ほか：Rhabdomyolysisを来した精神分裂病の3例．精神医学41：177-180, 1999.
- 15) 内藤真礼生，中島貞男，棚橋紀夫ほか：横紋筋融解による高ミオグロビン血症により急性腎不全を呈した悪性症候群の1例．腎と透析29：458-462, 1990.
- 16) 西殿祥博，矢野耕造，雲財敦ほか：向精神病薬過量服用により Rhabdomyolysis を来した1症例．臨床精神医学22：201-208, 1993.
- 17) 西島康一：精神科疾患と横紋筋融解症—自験5症例の検討を中心として．臨床精神医学18：1533-1541, 1989.
- 18) 笹野友寿，渡辺昌祐：抗精神病薬の作用特性と適応．大月三郎監修：抗精神病薬の使い方．日本アクセル・シュプリンガー出版，東京，pp. 79-114, 1996.
- 19) 高萩健二，金子元久，熊代永ほか：昏迷状態時に横紋筋融解をきたした精神分裂病の1例．臨床精神医学21：1031-1036, 1992.
- 20) 竹之内薫，長友医継，森岡洋史ほか：水中毒による重症横紋筋融解症に高気圧酸素療法が有効であった精神分裂病の1症例．臨床精神医学28：1263-1267, 1999.
- 21) 谷口典男，籠本孝雄，松永秀典ほか：夏期の外来通院中に悪性症候群を発症し、DIC、急性腎不全を合併した3症例．DIC 合併条件についての考察．精神医学34：1209-1216, 1992.
- 22) 融道男，野沢征一郎，服部健之：悪性症候群．臨床精神医学15：1271-1274, 1986.
- 23) 東里兼充，稻垣智一，藤森英之ほか：精神科救急における Rhabdomyolysis—高 CPK 血症と急性腎不全．精神医学32：881-889, 1990.
- 24) 上平忠一：抗精神病薬による悪性症候群の2臨床例．日精協雑誌6：129-132, 1987.
- 25) 上平忠一：水中毒を呈した精神分裂病の一例．臨床脳波29：209-210, 1987.
- 26) 上平忠一：麻痺生イレウスを呈した慢性分裂病の症例．上田市医師会報26(7)：10, 1996.
- 27) 山田真吾，山本恵，三浦統ほか：リスペリドン投与中に横紋筋融解症、引き続き非典型的な悪性症候群が発症した1症例．臨床精神医学27：1557-1564, 1998.
- 28) 山脇成人：悪性症候群の現況と問題点．精神医学32：6-18, 1990.
- 29) 山脇成人編：悪性症候群—最近の進歩—．精神医学レビュー No 13, ライフ・サイエンス，東京，1994.